

# Hepatorenalt syndrom

*Hva vet vi om det?*



*Et litteraturstudium*

**Stud.med.: Aliya Kuatbekova**

**Det Medisinske Fakultet**

**UNIVERSITETET I OSLO**

Vår 2010/Sommer 2011

---

## **Innhold**

### **1. Abstrakt**

### **2. Innledning**

#### **2.1 Problemstilling og målsetting**

### **3. Metode og arbeidsform**

### **4. Bakgrunnsmateriale**

### **5. Generell del. Resultater**

#### **5.1. Patogenese**

5.1.1. Den klassiske hypotesen om perifer arteriell vasodilatasjon

5.2.2 Andre mulige patofysiologiske forklaringer på HRS

*5.2.2.1. Leverfunksjon og hepatorenal refleks*

*5.2.2.2 Endoteliner*

5.2.3 Kardiell dysfunksjon ved HRS og effekt på andre organer i tillegg til nyrene.  
Multiorgansvikt

#### **5.2. Kliniske aspekter**

5.2.1. Diagnose av nyresvikt ved levercirrhose

5.2.2. Type-1 og type-2 HRS: kliniske kjennetegn og prognose

#### **5.3. Behandling**

5.3.1. Behandling av type-1 HRS og strategier for fremtidsstudier.

*5.3.1.1. Generell behandling*

*5.3.1.2. Levertransplantasjon*

*5.3.1.3. Andre effektive behandlingsformer:*

a) Vasokonstriktorer og Albumin

b) Transjugulær Intrahepatisk Portosystemisk Shunt (TIPS)

*5.3.1.4. Andre terapeutiske metoder*

---

a) Renal replacement therapy (hemodialyse eller kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon)

b) Ekstracorporeal Albumin Dialyse (MARS)

#### 5.3.2. Behandling av type-2 HRS

*5.3.2.1. Generell behandling*

*5.3.2.2. Spesifikk behandling*

a) Transjugulær Intrahepatisk Portosystemisk Shunt (TIPS)

b) Vasokonstriktorer og Albumin

#### 5.3.3. Forebygging av HRS

### 6. Konklusjon

### 7. Referanseliste

---

## 1. Abstract

**Objective:** Hepatorenal syndrome (HRS) is a life-threatening complication of end-stage liver disease. Better knowledge of the disease may contribute to targeted and quick diagnosis and effective treatment of those affected. In the present paper, an overview of hepatorenal syndrome is presented, including the most recent advances in pathophysiology; as well as diagnostic, clinical and therapeutic aspects.

**Methods:** Review of literature presented over the last 10 years by searching through the PubMed and Cochrane databases using the terms “hepatorenal syndrome”, “cirrhosis AND acute renal failure” ,” cirrhosis AND hepatorenal syndrome”. I have also looked over some review-articles that were most frequently cited by other authors.

**Results and conclusion:** HRS is best described as an acute functional kidney failure (AKI), resulting from severe impairment in systemic circulatory function seen in the advanced stages of cirrhosis. The pathophysiological hallmark is intense renal vasoconstriction, which traditionally has been considered to be the consequence of the extreme splanchnic arterial vasodilatation occurring in these patients. However, recent data indicate that a reduction in cardiac output also plays a significant role, and that HRS in cirrhosis is a complex syndrome that affects organs other than the kidney. HRS is a diagnosis of exclusion and all other causes of acute renal failure have to be considered and ruled out. Despite its functional nature, the prognosis is very poor.

The most recent advances in the understanding of the pathophysiology of HRS are the basis of the new therapeutic interventions. Until recently, liver transplantation was the only viable option for treatment. More recently, several studies have been performed to unravel newer promising treatment modalities. Combined use of vasoconstrictors and albumin can act as bridges to early liver transplantation (or combined liver-kidney transplantation in selected patients). However, further research is necessary to determine its clinical usefulness.

---

## 2. Innledning

Sammenhengen mellom leversykdom og nyresvikt har vært kjent i mer enn hundre år, helt siden første beskrivelser av Frerichs FT., grunnleggeren av moderne leverpatologien. Siden har kunnskapen om denne tilstanden økt i omfang, og i denne oppgaven ønsker jeg å sette søkelyset på en alvorlig dog lite kjent tilstand, hepatorenalt syndrom.

Hepatorenalt syndrom (HRS) er en svært alvorlig tilstand som oppstår vanligvis sent i forløpet av cirrhotisk leversykdom, men kan også opptre ved alkoholisk hepatitt eller akutt leversvikt, og karakteriseres ved akutt nyresvikt og sirkulasjonsforstyrrelser.

### 2.1 Problemstilling og bakgrunn for valg av oppgaven

Denne prosjektoppgaven er en del av det obligatoriske arbeidskravet som stilles på profesjonsstudiet i medisin, og hvor målsettingen er å gi medisinstudenter mulighet til å fordype seg i et bestemt medisinsk fagfelt av interesse, få erfaring med innsamling, kritisk vurdering og skriftlig fremstilling av vitenskapelig stoff.

Denne oppgaven har som målsetting å gi en oppsummert fremstilling av hepatorenalt syndrom, basert på litteratursøk. Oppgaven er hovedsakelig fokusert på de to ”tradisjonelle” typene av HRS (type 1 og 2) mht kliniske aspekter, behandling og prognose; og gir i tillegg en oppsummert presentasjon av de mest aksepterte patogenetiske hypoteser om denne tilstanden.

Jeg fattet interesse for temaet, dels fordi det ikke står så mye om denne tilstanden i vanlige lærebøker, og dels på grunn av personlige årsaker: et nærstående familiemedlem med levercirrhose. Jeg håper dessuten at den kan være til nytte for andre som ønsker å sette seg inn i temaet.

Jeg vil rette en stor takk til Helga Gudmundsdottir, veileder for denne oppgaven, som brukte av sin tid til å hjelpe meg med arbeidet. Jeg ønsker også å takke Henrik Wimmer og Ingrid Os for gode tips.

---

### 3. Metoder og arbeidsform

Oppgaven er basert på systematisk litteratursøk i PubMed sommeren 2010 med MeSH-ordene "hepatorenal syndrome". Søket ble begrenset til engelskspråklige artikler publisert i løpet av de siste 10 år, og fram til 2010, som var tilgjengelige i fulltekst. Ikke alle artikkeltreff i PubMed er studert da dette ville ha krevd en omfattende tidsbruk. I oppgaven valgte jeg å studere nærmere publikasjonene til de forfattere som har skrevet mest om dette temaet gjennom flere år, og det legges derfor særlig vekt på artiklene skrevet av Arroyo, Ginès, Cardénas, Guevarra, Ruiz-del-arbol og Moreau. I min studie har jeg bevisst valgt verken å inkludere kasuistikker eller artikler som legger vekt på ascites og levercirrhose som en sykdom i seg selv.

Med tips fra min veileder tok jeg i tillegg kontakt med Henrik Wimmer, som tidligere har holdt et foredrag om denne tilstanden for intensivleger ved Ullevål sykehus, og som anbefalte et par artikler i tillegg. I tillegg ble det søkt etter diverse ukjente ord knyttet til temaet på søkemotoren Google. Noe kunnskap ble også hentet fra Norsk Elektronisk Legehåndbok.

### 4. Bakgrunnsmateriale

HRS er den hyppigste årsaken til funksjonell nyresvikt uten parenkymal nyreskade hos pasienter med dekompensert leversvikt [1]. Selv om hepatorenalt syndrom opptrer oftest ved langtkommen leversykdom, den egenlige årsaken til denne tilstanden er ikke kjent. Det har vært antatt at HRS er en potensielt reversibel form av nyresvikt som oppstår som en konsekvens av en serie av hemodynamiske forstyrrelser, forårsaket av cirrhose og portal hypertensjon. Tilstanden kjennetegnes av:

- 1) en uttalt renal vasokonstriksjon med en påfølgende reduksjon i renal plasma flow (RPF) og glomerulær filtrasjonsrate (GFR),
- 2) fravær av patologiske parenkymatøse forandringer i nyrene og
- 3) bevart renal tubulær funksjon.

---

Denne tilstanden har vært oppfattet som en konsekvens av arteriell vasodilatasjon i den splankniske sirkulasjonen ("*perifer arteriell vasodilatasjonshypotese*") [2, 5, 6]. Ifølge denne hypotesen, oppstår tilstanden i utgangspunktet på grunn av en betydelig arteriell vasodilatasjon, som hovedsakelig er lokalisert til den splankniske sirkulasjonen [10]. Dette fører til lave verdier av arterielt blodtrykk, og kompensatorisk aktivering av renin-angiotensin -aldosteron (RAA-) og sympatiske nerve (SN-) -systemene. Overaktivering av disse systemene resulterer i en intens renal vasokonstriksjon som fører til en lav nyreperfusjon og redusert glomerulær filtrasjonsrate. Nyrenes evne til å skille ut natrium og fritt vann er også sterkt redusert og fleste pasienter har hyponatremi (dilutional hyponatremia) [4]. Nyere data indikerer at en reduksjon i cardiac output også spiller en betydelig rolle i patogenesen av HRS [2, 3, 6].

Hos cirrhotiske pasienter med ascites er prerenal nyresvikt og akutt tubulær nekrose (ATN) de mest vanligste formene for akutt nyresvikt (hhv. 42 % og 38 %), mens HRS forekommer derimot sjeldnere (20 %) [9].

Den årlige insidensen av HRS hos pasienter med cirrhose og ascites har blitt estimert til 8 % [2]. Dette syndromet kan utvikles spontant eller kan bli utløst av faktorer som induserer hypoperfusjon av nyrene. I omtrent halvparten av tilfellene av HRS kan man identifisere en eller flere utløsende faktorer, inkludert bakterielle infeksjoner (57 %), spesielt spontan bakteriell peritonitt (SBP), GI-blødninger (36 %), og tapping av stort væskevolum ved paracentese (7 %) [6].

Ved histologisk undersøkelse av nyrene ses det oftest ingen patologiske lesjoner som kunne ha forklart forstyrrelsen i nyrefunksjonen. På grunn av den funksjonelle naturen til nyresvikten finnes det ikke en spesifikk diagnostisk markør for HRS. Dermed stilles diagnosen HRS ved å utelukke andre årsaker til nyreinsuffisiensen [1].

Blant de vanligste kliniske funn som er assosiert med denne tilstanden er refraktær ascites, betydelig natrium retensjon samt hyponatremi [5].

Inntil for noen år siden hadde cirrhotiske pasienter som utviklet HRS dårlig prognose med mortalitet opptil 100 % i noen tilfeller, og med en median overlevelse på to uker fra diagnose

---

tidspunktet. Etter hvert har det blitt utviklet flere behandlingsalternativer for HRS pasienter, og bedring i overlevelse har blitt observert i noen studier [6]. Levertransplantasjon er den eneste helbredende behandlingsmuligheten for disse pasientene, og kan føre til en fullstendig reversering av nyresvikten. Behandling av pasienter med HRS er en klinisk utfordring og farmakologisk behandling med vasokonstriktorer i kombinasjon med albumin er foreløpig det eneste behandlingsalternativet til levertransplantasjon som har vist gode resultater hittil.

De siste årene har forskningen rettet sin oppmerksomhet mot dypere forståelse av patogenesen for dermed å finne både nye farmakologiske angrepsmuligheter og andre innovative teknikker som kan bedre overlevelsen til denne pasientgruppen.

## **5. Generell del. Resultater.**

### **5.1. Patogenese**

Omtrent 20 % av pasienter med cirrhose og refraktær ascites utvikler HRS, som defineres som funksjonell nyresvikt hos pasienter med kronisk leversvikt uten betydelige morfologiske endringer i nyrenes histologi og med en hovedsakelig normal tubulær funksjon [18, 19]. Patofysiologien bak HRS er kompleks og er ikke fullt forstått. Flere eksperimentelle og kliniske studier gjennomført de siste tjueårene har bidratt betydelig til bedre forståelse av patofysiologien bak HRS (figur 1.), og basert på disse er det blitt publisert en rekke oversiktsartikler med en detaljert beskrivelse av ulike fysiologiske aspekter ved HRS [16, 17]. En forutsetning for utvikling av HRS er forstyrret leverfunksjon og det er en klar sammenheng mellom reduksjonen i leverfunksjonen og utviklingen av nyresvikt [14].

Tradisjonelt har man ansett pasienter med HRS som en gruppe med to ulike problemer: terminal og irreversibel leversvikt, grunnet alvorlig og fremskreden cirrhose; og funksjonell nyresvikt, som er sekundær til renal vasokonstriksjon [2]. Forbindelsen mellom leversykdommen og den forverrende nyrefunksjonen var antatt å være forverring i den systemiske hemodynamikken. (Hvis en nyre fra en pasient med HRS blir transplantert til en mottaker uten leversvikt, vil den fungere normalt, noe som understreker den funksjonelle naturen av nyresvikten [14]). Økende antall av medisinske studier fra de siste tiårene taler

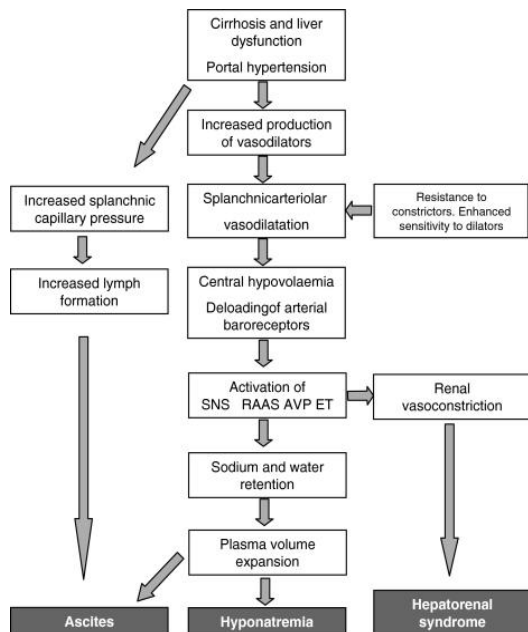


---

imidlertid for en mer kompleks patogenese, som har effekt på en rekke flere organer enn bare leveren og nyrene [2].

### 5.1.1. Den klassiske hypotesen om perifer arteriell vasodilatasjon

**Renal vasokonstriksjon** som skjer sent i forløpet av cirrhose og ascites er den viktigste hemodynamiske forstyrrelsen som definerer HRS [2, 6, 9, 14, 24]. Årsakene til den intense renale vasokonstriksjonen som står sentralt i utviklingen av HRS er ikke fullt forstått, men man antar at den er et endeprodukt av underliggende kontinuerlige hemodynamiske mekanismer som til slutt fører til nyresvikt uten histologiske tegn til nyreskade ("funksjonell nyresvikt") [1, 10]. Hovedfaktoren som står bak disse hemodynamiske forstyrrelser er portal hypertensjon som oppstår i forløpet av cirrhose. Hepatisk fibrose, ødeleggelse av det fine levernettverket, og inflammasjon fra hepatisk skade resulterer i portal hypertensjon som generelt er progressiv. Både en kronisk leversykdom og en akutt leversvikt (ALF) kan forårsake portal hypertensjon [3]. Dette fører til utvikling av kollateraler slik at blodet shuntet utenom leveren og direkte inn i den systemiske sirkulasjonen. Økt vaskulær motstand gjennom det cirrhotiske levervevet resulterer i økt trykk i portvenen og dermed portosystemisk shunting via venøse forbindelser til den systemiske sirkulasjonen [12]. Den portale hypertensjonen resulterer videre i en kompensatorisk mekanisme med økt frigjøring av endogene vasodilatorer lokalt i portvenesystemet. Den viktigste og mest studerte av slike vasodilaterende mediatorer er nitrogenoksid (NO) [20]. Høy NO-produksjon utløses av endotelial strekk og eventuelt av bakteriell translokasjon [4]. En slik lokal frigjøring av vasodilaterende substanser (NO, karbonmonoksid, glukagon, prostasyklin, adrenomedullin, og endogene opiater) [6] og andre mediatorer (TNF, kalsitonin gen-relatert peptid, plasma substans P og andokannabinoider) [20] fører i sin tur til arteriell vasodilatasjon i splankniske sirkulasjonen og pooling av blodet i splanchnicus kargebetet med reduksjon i systemisk karmotstand som følge [3]. Portal hypertensjon og fall i systemisk arteriell motstand fører dermed til at vasodilaterende stoffer også fraktes til den systemiske sirkulasjon og skaper vasodilatasjon også her [16]. Ifølge hypotesen om "*perifer arteriell vasodilatasjon*" (figur 1), kan HRS forstås som en ytterlighet blant mulige konsekvenser av denne splankniske arterielle vasodilatasjonen [24].

**Fig1.**

**Pathophysiological mechanisms in the development of ascites, hyponatremia and hepatorenal syndrome.** The diagram is based on assumptions of the arterial vasodilatation theory. SNS, Sympathetic nervous system; RAAS, Renin–angiotensin–aldosterone system; AVP, Arginine-vasopressin; ET, Endothelin( fra Ref.[14])

Renal vasokonstriksjon, som er det patofysiologiske grunnlaget av HRS, utvikles derfor ved en uttalt reduksjon i effektivt sirkulerende blodvolum som er relatert til perifer arteriell vasodilatasjon [1, 8]. I tidligere stadier av levercirrhose (kompensert fase) skjer det en kompensering av fallet i systemiske karmotstanden ved at hjertefrekvensen og cardiac output øker betydelig; samtidig som det skjer en progressiv vasodilatasjon og økning i intravaskulært volum [3] (det oppstår en såkalt systemisk ”hyperdynamisk sirkulasjon”) [6]. Tidlig i sykdommens forløp kan i tillegg blodgjennomstrømningen gjennom nyrene være opprettholdt innenfor normale grenser grunnet kompensatorisk effekt fra *lokalt produserte renale vasodilatorer* [10].

Basert på funnene fra en rekke studier har man generert en hypotese om at en hyperdynamisk sirkulasjon er essensiell for å opprettholde et effektivt sirkulerende blodvolum hos pasienter med cirrhose og at en reduksjon i cardiac output som er forårsaket av ulike utløsende faktorer (bakterielle infeksjoner, spontan bakteriell peritonitt) kan føre til en alvorlig effektiv hypovolemi, en kraftig arteriell vasokonstriksjon, og kan dermed trigge frem HRS [6].

---

Imidlertid, ettersom den underliggende leversykdommen gradvis progredierer og arteriell vasodilatasjon stadig øker, er den kompensatoriske og hyperdynamiske sirkulasjonen ikke lenger i stand til å korrigere den effektive arterielle hypovolemien (dekompensert cirrhose) [2]. Denne relative hypovolemiske tilstanden fremkaller en kompensatorisk respons med aktivering av en rekke endogene vasokonstriktoriske og antinatriuretiske systemer for å opprettholde organperfusjon. Slike kompensatoriske systemer inkluderer bla. det sympatiske nervesystem (SNS), renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS), og non-osmotisk frigjøring av vasopressin (antidiuretisk hormon, ADH). Aktivering av høytrykks-baroreseptorer og refleks stimulering av RAAS og SNS sørger for økning i arterielt blodtrykk opp til normale eller nesten-normale verdier, mens stimulering av ADH sekresjonen skjer senere i sykdommens progresjon [2]. Da utvikler pasienten saltfri vannretensjon (ADH effekt) og natrium retensjon (virkning av RAAS og SNS). I denne fasen av sykdommen er det arterielle blodtrykket kritisk avhengig av RAAS og SNS, samt av ADH-utskillelsen, og aktiviteten av disse er nå betydelig stimulert [3]. Aktivering av disse systemene er trolig den viktigste mekanismen bak de funksjonelle renale forstyrrelsene som karakteriserer forløpet av leversykdommen: renal natriumretensjon som fører til ascites dannelse, renal vannretensjon som fører til hyponatremi, og kraftig arteriell vasokonstriksjon med HRS som resultat [6]. HRS oppstår dermed i de seneste stadier av cirrhose under en ekstrem aktivering av slike systemiske vasokonstriktoriske systemene. Ettersom den splankniske sirkulasjonen er resistent mot den homeostatiske vasokonstrigerende effekten fra AT-II, NA og AVP (ADH), på grunn av den lokale frigjøringen av NO og andre vasodilaterende substanser, blir derfor det arterielle blodtrykket opprettholdt istedenfor ved en kompensatorisk intens vasokonstriksjon i *ekstrasplankniske vaskulære områder* [2]. Det er særlig vasokonstriksjon av renale, hepatiske og cerebrale kar, samt de vaskulære nettene som forsyner muskler, hud, binyrene, også muligens andre vaskulære områder [2, 3]. Kontinuerlig aktivering av vasokonstriktoriske faktorer relatert til splankniske vasodilatasjonen, vil særlig ha sterk effekt på nyrene med utvikling av funksjonell nyresvikt. [6]. *Intrarenal ubalanse i vasoaktive mediatorer*, slike som prostaglandiner, kallikrein, adenosin, leukotriener, F2-isoprostaner, og endotelin kan også spille en viktig rolle i den alvorlige og vedvarende renale vasokonstriksjonen [3].

---

### 5.1.2. Andre mulige patofysiologiske forklaringer på HRS:

#### *a) Leverfunksjon og hepatorenal refleks*

Normalisering av nyrefunksjonen hos fleste HRS-pasienter etter levertransplantasjonen tyder på at leveren er direkte involvert i de renale forstyrrelsene. Man har spekulert i flere år om eksistensen av en såkalt hepatorenal refleks. Resultater av eksperimentelle og kliniske studier har skaffet holdepunkter for en direkte forbindelse mellom leveren og nyrene [14]. Flere eksperimenter med hunder har vist at hepatisk denervering hos disse resulterer i salt- og vannretensjon samt ascitesdannelse; og økning i intrahepatisk trykk fører til økt renalt sympatoadrenalt aktivitet med nedsatt renal blodgjennomstrømning og GFR, og økning i tubulær reabsorpsjon av natrium og vann som følger av dette [5]. Imidlertid er det fremdeles uvisst om en slik refleks egentlig finnes også hos mennesker.

#### *b) Endoteliner*

Endoteliner er en gruppe av tre relaterte peptider bestående av 21 aminosyrer med to reseptor subtyper, ETa og ETb. Begge reseptorsubtypene er uttrykt i blodkarveggenes glatte muskulatur, og de medierer vasokonstriksjon. Økte sirkulerende konsentrasjoner av endotelin-1 (ET-1) og hepatisk frigjøring av dette stoffet ble påvist hos levercirrhose pasienter (med høyeste nivåer hos pasienter med ascites og HRS), og stoffet har vist seg til å kunne mediere renal vasokonstriksjon [5]. Noen studier har vist at administrering av en endotelin-reseptor antagonist forbedrer nyrenes blodgjennomstrømning hos HRS-pasienter, uten å påvirke prerenale arterielle trykkssystemer, og dette demonstrerer dermed at endotelin virker hovedsakelig som en intrarenal vasokonstriktor [6].

### 5.1.3. Kardiell dysfunksjon ved HRS og effekt på andre organer i tillegg til nyrene. Multiorgansvikt.

Det finnes noen nylige studier som retter sin interesse mot den kardiovaskulære funksjonen hos pasienter med HRS og refraktær ascites. Disse studier har demonstrert at cardiac output er signifikant redusert hos disse pasienter sammenlignet med pasienter uten HRS, noe som tyder på at progrediering av sirkulatorisk og renal dysfunksjon ved cirrhose er forårsaket

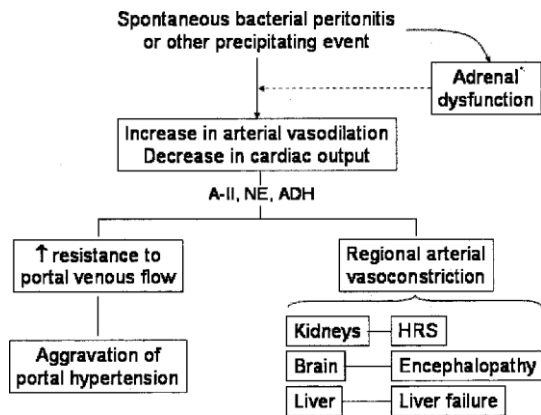
---

ikke bare av splanknisk vasodilatasjon, men også av reduksjon i hjertefunksjonen [16, 17]. Hvorfor det opptrer en påfallende reduksjon i cardiac output i sluttstadiet av levercirrhose er fremdeles dårlig belyst, men de siste tiårene har man klart å påvise at pasienter med alvorlig cirrhose har ofte en spesifikk kardiomyopati ("cirrhotisk kardiomyopati"), som er karakterisert av svekket systolisk og diastolisk respons på stress stimuli, elektrofysiologiske repolariseringsendringer, og forstørrede hjertekamre [2, 6]. Det finnes ulike data som tyder på at svikten i den kardielle inotrope funksjonen ved HRS ikke er organisk, men funksjonell i sin natur og relatert til den nedsatte venøse tilbakestrømningen [2]. Det er to punkter som støtter denne påstanden: (i) reduksjonen i cardiac output hos disse pasienter er ikke assosiert med økning i kardio-pulmonalt trykk; (ii) den hemodynamiske forstyrrelsen som ligger til grunn ved HRS kan ofte reverseres ved administrering av albumin i kombinasjon med vasokonstriktorer eller ved innsetting av transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) [2, 3] (se senere). Begge disse behandlingene øker venøse tilbakestrømningen og dermed cardiac preload og cardiac output. Feil i hjertets kronotrope funksjon er sannsynligvis relatert til nedregulering av  $\beta$ -adrenerge reseptorer sekundært til den kronotrope stimuleringen av det sympatiske nervesystemet [2].

HRS ved cirrhose er et komplekst syndrom som påvirker andre organer i tillegg til nyrene. Den uttalte arterielle hypotensjonen og sirkulatorisk dysfunksjon ved cirrhose fremkaller en homeostatisk kompensatorisk respons i kroppen med økt stimulering av vasoaktive nevrohormonelle systemer som er assosiert med generalisert non-splanknisk arteriell vasokonstriksjon.

På grunnlag av resultatene fra noen kliniske studier hvor man brukte Doppler ultrasonografi for evalueringen av regionale blodgjennomstrømningen hos pasienter med cirrhose, ble det observert at arteriell vasodilatasjon skjer i det splankniske kargebetet, mens arterielle vasokonstriksjon skjer i de ekstrasplankniske kar, bla renale, brachiale, femorale, og cerebrale[6]. Flere studier viser at kutan, muskulær og cerebral blodgjennomstrømning er påfallende nedsatt hos HRS-pasienter, noe som tyder på en intens vasokonstriksjon i disse organenes arterier. Klinisk konsekvens av en slik ekstrasplanknisk vasokonstriksjon er hudlesjoner, muskelkramper og hepatisk encephalopati [2] (se figur 2.). Som nevnt ovenfor

er den kardielle responsen også abnorm hos HRS pasienter: det er en tydelig svekkelse i hjertets inotrope og kronotrope funksjoner hos disse pasienter [16, 17].



**Figur 2.** Pathophysiology of the hepatorenal syndrome and **multiorgan failure** in advanced cirrhosis. (Fra Arroyo V, Terra C, Ginès P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 254-64).

Ifølge nyere studier er relativ dysfunksjon av *binyrene* også et vanlig problem hos pasienter med cirrhose og akutt-på-kronisk leversvikt sekundært til sepsis [2, 8]. Erstatningsterapi med hydrokortison i en slik pasientgruppe har vist seg å kunne forbedre hemodynamikken og sykehusoverlevelsen [3].

## 5.2. Diagnose og kliniske aspekter

De siste årene har det vært en utbredt debatt om de optimale kriteriene for å stille HRS diagnose og man klarte å oppnå en konsensus om definisjonen og diagnostiske kriteriene på Den Internasjonale Ascites Klubbens (IAC) møte i 1996 [1]. Ifølge den foreslåtte definisjonen er hepatorenalt syndrom en funksjonell nyresvikt som utvikles hos pasienter med langtkommen cirrhose [1]. Men ettersom de diagnostiske kriteriene ble senere tatt hyppigere i bruk, skjønte man at det var behov for mer presise kriterier. Dermed ble reviderte diagnostiske kriterier som gjelder i dag fastsatt i 2007 [7] (tabell 1.).

**Tabell 1. Diagnostiske kriterier for hepatorenal syndrome foreslått av Den Internasjonale Ascites Klubben(IAC) (Ref. [1])**

- Kronisk eller akutt leversykdom med langtkommen leversvikt og portal hypertensjon
- Lav glomerulær filtrasjonsrate (S-kreatinin  $> 130 \mu\text{mol/L}$  eller kreatinin clearance ( $\text{Cl}_{\text{kr}}$ )  $< 40 \text{ mL/min}$ )
- Fravær av sjokk, pågående bakteriell infeksjon, og pågående eller nylig gjennomgått behandling med nefrotoksiske legemidler. Ingen tap av GI-væsker (gjentatte episoder med oppkast eller intens diaré) eller tap av væske via nyrene (vekttap  $> 500 \text{ g/dag}$  hos pasienter med ascites uten perifere ødemer eller vekttap  $> 1000 \text{ g/dag}$  hos pasienter med perifere ødemer)
- Ingen vedvarende bedring i nyrefunksjonen (reduksjon i S-kreatinin til  $130 \mu\text{mol/L}$  eller mindre, eller økning i kreatinin clearance ( $\text{Cl}_{\text{kr}}$ ) opptil  $40 \text{ mL/min}$  eller mer) etter seponering av diuretika og plasma volum ekspansjon med 1,5 L isoton saltløsning
- Proteinuri  $< 500 \text{ mg/ dag}$  og ingen funn av obstruktiv uropati eller parenkymal nyresykdom ved ultralyd av nyrene

### 5.2.1. Diagnose av nyresvikt ved levercirrhose

Det finnes ingen enkel test som kan påvise hepatorenalt syndrom. Man kan mistenke denne tilstanden når en pasient med leversvikt plutselig utvikler nyresvikt, og når alle andre årsaker til nyresvikt er utelukket.

Det første steget i diagnosen av HRS er påvisning av en redusert GFR, noe som ikke er lett å gjøre ved langtkommen cirrhose. Muskelmassen og dermed sekresjonen av kreatinin er redusert hos disse pasienter, og de kan presentere en normal eller kun lett økt konsentrasjon av serum kreatinin ved samtidig en veldig lav GFR [2]. Lav GFR er derfor en markør på nyresvikt med høy spesifisitet, men som derimot ikke er særlig sensitiv, så GFR bør derfor monitoreres hyppig for å oppdage en progressiv reduksjon i nyrefunksjonen [5]. Likeledes kan nivået av urea, som er syntetisert av leveren, være nedsatt som følge av hepatisk insuffisiens. Derfor er falsk- negativ diagnose av HRS ganske vanlig [2]. Et stigende nivå av S-kreatinin hos en pasient med cirrhose eller akutt leversvikt er en tilstrekkelig grunn til å vurdere HRS. Hos pasienter med langtkommen cirrhose ligger S-kreatinin normalt mellom  $50 - 70 \mu\text{mol/L}$  på grunn av muskelsvinn, og et S-kreatinin-nivå over  $120 \mu\text{mol/L}$  reflekterer en betraktelig redusert GFR [1, 3, 4, 7].

Tross de ovennevnte diagnostiske kriteriene for HRS (tabell 1.), brukes disse ikke alltid i klinisk praksis. Ifølge en studie ble de diagnostiske kriteriene oppfylt kun hos 60 % av

pasientene med cirrhose og nyresvikt som fikk stilt HRS-diagnose; og de fleste av de feildiagnostiserte pasientene i virkeligheten hadde ATN og sepsis-relatert nyresvikt [3, 10]. Det andre steget i stillingen av diagnosen er derfor å skille HRS fra andre typer av nyresvikt (tabell 2.).

**Tabell 2. Akutt nyresvikt hos pasienter med cirrhose og ascites**  
**(Ref. [9]).**

- Akutt tubulær nekrose (42 %)
- Prerenal nyresvikt (38 %)
- Hepatorenalt syndrom (20 %)
- Postrenal nyresvikt (0,30 %)

Siden det ikke finnes spesifikke tester, er HRS en eksklusjonsdiagnose: man må utelukke andre sykdommer som kan forårsake akutt nyresvikt hos cirrhose pasienter. Blant slike differensialdiagnoser til HRS bør det nevnes prerenal nyresvikt sekundært til dehydrering, ATN sekundært til septisk sjokk, legemiddel-indusert nefrotoksisitet, obstruktiv nefropati, og parenkymale nyresykdommer. Septisk sjokk ses forholdsvis ofte hos cirrhosepasienter, og kan gi nyresvikt pga akutt tubulær nekrose (ATN). Derfor bør HRS diagnosen hos pasienter med levercirrhose og bakterielle infeksjoner stilles ved fravær av septisk sjokk, og kun hvis nyresvikten ikke bedres etter antibiotika administrasjon [1]. Pasienter med cirrhose har høy risiko for å utvikle nyresvikt ved behandling med nefrotoksiske medikamenter slike som for eksempel, aminoglykosider, NSAIDs og vasodilaterende substanser (hemmere av renin-angiotensin systemet, nitrater) [2, 10] samt antiviral terapi [5]. Derfor bør man utelukke en nylig bruk av slike medikamenter hos leversviktpasienter med nyresvikt før man kan stille diagnosen HRS. Pasienter med cirrhose utvikler ofte nyresvikt på grunn av en underliggende intrinsisk nyresykdom, særlig gjelder det glomerulonefritt hos pasienter med hepatitt B eller C eller med alkoholisk cirrhose [2]. Derfor bør man tenke på muligheten for slike tilfeller ved proteinuri (>500 mg/dag) [10], hematuri eller abnorme funn ved ultralyd av nyrene (små irregulære nyrer med abnorm ekkonstruktur) [2].

### **5.2.2. Type 1 og type 2 HRS: kliniske kjennetegn og prognose**



Det er blitt definert to hovedtyper av HRS, basert på hastigheten av sykdomsprogresjonen og omfanget av nyresvikten. Disse skiller seg fra hverandre ved tidsforløp, kliniske manifestasjoner og prognose (tabell 3.).

**Tabell 3. Kliniske typer av hepatorenalt syndrom (Ref. [7])**

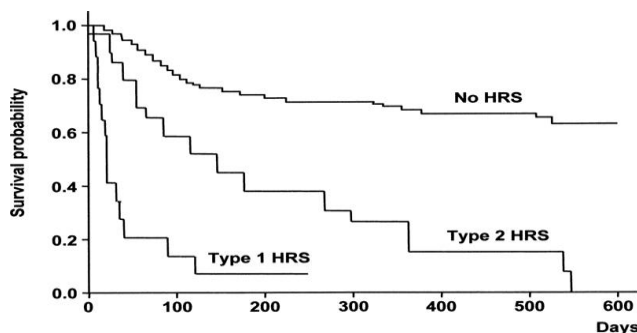
- Type 1 HRS: raskt progredierende svekkelse av nyrefunksjonen som er definert ved økning av S-kreatinin opptil nivåer over  $> 2,5$  mg/dL ( $226 \mu\text{M/L}$ ) på under to uker
- ❖ Klinikk: akutt nyresvikt
- Type 2 HRS: moderat nyresvikt (S-kreatinin mellom  $1,25$ – $2,5$  mg/dL eller  $113$ – $226 \mu\text{M/L}$ ) med et stabilt eller langsomt progredierende forløp
- ❖ Klinikk: refraktær ascites

**Type 1 HRS** består av en svært alvorlig og raskt progredierende nyresvikt, som har blitt definert som økning av S-kreatinin over  $226 \mu\text{M/L}$  på under 2 uker. Uten behandling er denne typen av HRS assosiert med dårlig prognose, med median overlevelsestid på omtrent 2 uker, og i fleste tilfeller dør pasienter innen 2–3 måneder etter debut av nyresvikten (figur 3) [20]. Selv om denne typen kan oppstå spontant, ses den likevel oftest etter en utløsende faktor (tabell 4.). Type 1 HRS utvikles hos ca 25 % av pasienter med spontan bakteriell peritonitt (SBP) tross rask behandling av infeksjonen med non-nefrotoksiske antibiotika. Typiske symptomer på akutt nyresvikt er: kvalme, oppkast, anoreksi, uspesifikke magesmerter, oliguri, og encephalopati med påvirket sensorium og asterix ("flapping" tremor). I tillegg til nyresvikten, viser pasienter med type 1 HRS induert av SBP tegn og symptomer på rask og alvorlig svekkelse av leverfunksjonen (gulsott, koagulopati og hepatisk encephalopati, og av sirkulatoriske funksjonen (arteriell hypotensjon, veldig høye plasmanivåer av renin og noradrenalin) [2]. Størrelsen og hastigheten på en slik sirkulatorisk forstyrrelse kan overskride terskelen for den muligheten kroppen har for å opprettholde hemodynamiske tilstanden ved at det skjer en intens vasokonstriksjon av karene som forsyner leveren, binyrene, hjernen og nyrene, slik at resultatet blir en multiorgansvikt (figur 2.) [3]. Mekanismen bak den høye forekomsten av HRS ved SBP sammenlignet med andre bakterielle infeksjoner er ukjent.

**Tabell 4. Vanligste utløsende faktorer av hepatorenalt syndrom(Ref.[6])**

- Spontan bakteriell peritonitt (SBP)
- Paracentese uten plasma volum ekspansjon
- Gastrointestinal (GI-) blødning
- Alkoholisk hepatitt

Type 2 HRS kjennetegnet ved en moderat, mer stabil og langsomt progredierende nyresvikt med S-kreatininnivå  $< 220 \mu\text{M/L}$  [1]. Det dominerende kliniske funnet ved denne typen er som regel residiverende og alvorlig ascites med dårlig eller ingen respons på diuretika (refraktær ascites). Pasienter med type 2 HRS viser også tegn på leversvikt og arteriell hypotensjon, men i mindre grad enn pasienter med type 1 HRS [2]. Enkelte pasienter i denne gruppen har høy risiko for å utvikle type 1 HRS. En slik overgang til raskt progredierende sykdom, slik at kriteriene til type 1 HRS oppfylles, ses særlig som følge av bakterielle infeksjoner eller andre fremprovoserende faktorer (tabell 4.). Pasienter med type 2 HRS har bedre prognose enn de med type 1, med median overlevelsestid på ca 3-6 måneder, men den er kortere enn hos pasienter med non-uremisk cirrhose og ascites (figur 3.).



**Figure 3.** Survival of patients with cirrhosis after the diagnosis of type-1 or type-2 HRS. HRS, hepatorenal syndrome (fra Ref.[20])

### 5.3. Behandling

Det finnes ingen spesifikk behandling, og behandlingen av slike pasienter er generell og retter seg mot svikten av funksjonssvikten i både lever og nyrer. Vanligvis gir restitusjon av leversvikten (levertransplantasjon) full normalisering av nyrefunksjonen. Flere studier har

---

demonstrert at en kombinasjonsbehandling der man angriper de ulike prosessene i sykdommens patofysiologi, farmakologisk og/eller invasivt, kan bedre prognosen [2, 4, 11, 16, 18, 22]. Det første steget i håndteringen av pasienter med cirrhose som utvikler akutt nyresvikt er avhengig av type HRS. Behandlingsprinsippene er noe forskjellige for HRS type 1 og HRS type 2. Ved HRS type 1 er sykehusinnleggelse nødvendig, mens behandlingen av pasienter med HRS type 2 kan ofte skje utenfor sykehus. Flest data om behandlingen av HRS som er foreløpig tilgjengelig stammer fra retrospektive studier eller prospektive komparative pilotstudier som inkluderer veldig få pasienter. Derfor er effekten av behandlingen av HRS for øyeblikket basert på ganske lite data [4]. Det viktigste målet i behandlingen av HRS er å danne en vellykket overgang til levertransplantasjonen ved å reversere nyresvikten (reduksjon i S-kreatinin ned til nivåer  $< 1,5$  mg/dL eller  $132 \mu\text{mol/L}$ ), slik at passende kandidater kan gjennomgå levertransplantasjonen med mindre morbiditet og færre postoperative bivirkninger [10]. Dette kan oppnås ved bruk av ulike medikamenter, som forsinker utviklingen og av og til kan også kurere sykdommen. Selv om levertransplantasjon oftest er den eneste helbredende behandlingsmuligheten, er operasjonen et svært omfattende tiltak og kan ikke gjennomføres hos alle pasientene, både på grunn av mangelen på organer og fordi de mest syke pasientene ikke alltid er i stand til å tåle en slik operasjon.

### **5.3.1. Behandling av type 1 HRS og strategier for fremtidsstudier.**

#### **5.3.1.1. Generell behandling**

Hos alle pasienter med cirrhose og nyresvikt, uansett om man mistenker HRS eller ikke, bør diuretika seponeres og pasienter bør få saltrestriksjon ( $< 2\text{g/dag}$ ). Bruk av diuretika kan forverre nyresvikten og forårsake alvorlig hyperkalemi (spironolakton). Siden pasienter med HRS er ofte dårlig ernært og krever saltfattig diett, bør en ernæringsfysiolog inkluderes i teamet som skal ta hånd om pasienten [10]. Ved hyponatremi, noe som er vanlig hos disse pasienter, bør væskeinntaket begrenses til  $1,0\text{--}1,5$  L/dag for å unngå en ytterligere reduksjon i Na-konsentrasjon ("fortynnings hyponatremi"). Administrering av saltløsninger anbefales ikke, da dette kan videre føre til en uttalt økning i ascites og ødem [27]. Ved acidose, hyperkalemi, uremiske symptomer eller væskeoverskudd kan kontinuerlig hemofiltrasjon

---

eller hemodialyse være nyttig. Det er viktig å diskontinuere bruk av nefrotoksiske midler, inkludert NSAIDs og aminoglykosider. Man skal også unngå bruk av ACE-hemmere, nitrater og andre vasodilaterende legemidler ved HRS. I en prospektiv studie var det demonstrert at administrering av radiologiske kontrastmedia hos cirrhotiske pasienter fremprovoserte ikke nyresvikt [3]. I tillegg til rutine blodprøver må alle pasienter få utført diagnostisk paracentese for å utelukke SBP. Siden infeksjoner (spontan bakteriell peritonitt (SBP), urosepsis, og gastrointestinale eller galleveis infeksjoner) er de hyppigste fremprovoserende hendelser, er tidlig antibiotisk terapi kritisk hos pasienter med høy risiko for å utvikle eller som allerede har utviklet HRS. Ved type 1 HRS bør også binyrefunksjonen testes ved hjelp av et syntetisk kortikotropt hormon, og hvis det påvises binyresvikt kan administrering av høye doser med hydrokortison bedre overlevelse.

### ***5.3.1.2. Levertransplantasjon***

HRS pasienter har cirrhose i sluttstadiet med de assosierte kompliserende faktorer som portal hypertensjon med refraktær ascites, encephalopati, hepatisk nefropati og øsofagus varicer - forhold som påvirker både operasjonen og utfallet. Ortotopisk levertransplantasjon (OLT) er det ultimate behandlingsalternativet for alle pasienter med langtkommen levercirrhose, også for dem med type 1 og type 2 HRS. Levertransplantasjon er aktuelt hos utvalgte pasienter, og kan være kurativ behandling for både lever -og nyresvikten [4, 22]. Blant viktige kontraindikasjoner er høy alder, infeksjon, aktiv alkoholisme eller medisinnmisbruk og alvorlig hjerte- eller lungesykdom. Noen studier har vist at medikamentell behandling som bedrer nyrefunksjonen i forkant av levertransplantasjonen kan bedre resultater [26]. Langtidsoverlevelsen hos HRS-pasienter som gjennomgår levertransplantasjon god, med en 3-års overlevelse 60 %. Denne overlevelsesraten er kun litt lavere enn overlevelsesraten til pasienter uten HRS (som ligger mellom 70 % og 80 %) [2]. Uten levertransplantasjonen har pasienter med HRS en svært dårlig korttidsprognose [3]. De hemodynamiske og nevrohumorale abnormiteter som er assosiert med HRS forsvinner i løpet av den første måneden etter operasjonen og nyrene gjenvinner da evnen til normal ekskresjon av natrium og fritt vann. Siden tilstanden til denne pasientgruppen er veldig ustabil og kan forverres når som helst er det derfor viktig at pasienten henvises til vurdering for levertransplantasjon i

---

god tid for at ikke en uventet sykdomsprogresjon eller ventetiden på egnet donor blir avgjørende for prognosen. Innføringen av Modell for End-Stage Liver Disease-score (MELD-score) systemet har delvis løst dette problemet, siden dette systemet bestemmer hvilke pasienter som blir prioritert ved levertransplantasjonen, og plasserer pasienter med HRS, spesielt type 1 HRS, øverst på ventelisten. MELD-score inkluderer serum kreatinin, bilirubin og INR, og er et mål på sykdommens alvorlighet og indikator på korttids prognose.) [2, 23]. Til tross for den høye prioriteringsplassen på ventelisten for levertransplantat, gjennomgår likevel HRS pasienter kun sjelden transplantasjonen. Ulike utløsende faktorer, slike som SBP, sepsis eller GI-blødning, kan akutt forverre tilstanden til disse pasientene, og hindrer operasjonen. I tillegg er type 1 HRS pasienter oftest ekstremt dårlige, med multiorgan svikt, og ikke vil tåle en eventuell operasjon. I motsetning til disse kan levertransplantasjonen være mer praktisk og vellykket hos type 2 HRS pasienter, på grunn av fraværet av faktorer som utløser akutt forverrelse av tilstanden, og fordi denne typen har lengre klinisk forløp og relativt mindre alvorlig grad av nyresvikt.

Denne pasientgruppen, med kombinert lever- og nyresvikt, har høyest prioritering for levertransplantat. Et viktig dilemma er da om man skal transplantere både lever og nyre eller kun lever. Lever transplantasjon uten nyretransplantasjon oppfattes som det beste valget for pasienter med rene former av HRS (type 1 og type 2), og kanskje hos dem med HRS og ATN; derimot ser det ut som en kombinert lever-nyre transplantasjon er foretrukket hos pasienter med kronisk nyresvikt og HRS [25]. Det anbefales å utføre kombinert transplantasjon på pasienter med HRS som har vært i dialyse i over 6 uker før en eventuell levertransplantasjon, fordi man antar at slike pasienter ikke kommer til å gjenvinne normal nyrefunksjon etter levertransplantasjonen. Derimot ser det ut som om pasienter som ikke er i dialyse eller som har trengt dialyse i kortere periode har bedre prognose [25, 27].

#### ***5.3.1.3. Andre effektive behandlingsformer:***

##### **a) Vasokonstriktorer og Albumin**

Den mest lovende nye terapeutiske behandlingsmåten for type 1 HRS er basert på de siste patofysiologiske data om sammenhengen mellom splanknisk vasodilatasjon og renal

---

vasokonstriksjon som er blitt nevnt tidligere. Som nevnt tidligere er NO-mediert vasodilatasjon av splankniske blodkar i gastrointestinal traktus og etterfølgende kompensatorisk overaktivering av endogene vasokonstriktoriske systemer er blant de viktigste patofysiologiske elementer i utviklingen av HRS. Medikamentell behandling med vasokonstrigerende midler har derfor gunstig effekt ved HRS fordi de nettopp virker konstrigerende på de ekstremt dilaterte splankniske blodkar, og kan dermed øke middelarterielt trykk (MAP), undertrykke aktivering av endogene vasokonstriktorer ved HRS, og bedre nyreperfusjonen [18, 19, 21]. To slike vasokonstriktoriske medikamentgrupper har dokumentert nytte ved HRS: *vasopressinanaloger* og  *$\alpha$ -adrenerge agonister*. En rekke nylige studier har konkludert med at langvarig behandling med vasopressin derivater (*terlipressin* eller *ornipressin*) eller  $\alpha$ -adrenerge agonister (noradrenalin, midodrine) i kombinasjon med langvarig infusjon av human *albumin* er en effektiv behandling av pasienter med type 1 HRS [6]. Både ornipressin og terlipressin er syntetiske derivater av vasopressin (antidiuretisk hormon, ADH) som virker på V1 reseptorer som finnes på glatte muskelceller i blodkarene som forsyner mesenteriet og huden. De er potente non-selektive splankniske vasokonstriktorer som reduserer blodgjennomstrømning av splankniske organer og dermed portal flow og portalt trykk [13, 27, 29]. Siden ornipressin er assosiert med høy forekomst av bivirkninger (alvorlige iskemiske komplikasjoner) [10, 13], er terlipressin det vasokonstrigerende legemidlet som brukes mest per i dag.

*En kombinasjonsbehandling* av HRS med vasokonstrigerende midler (terlipressin, ornipressin, noradrenalin) og i.v. albumin bedrer overlevelsen hos en betydelig andel av pasienter (og dermed antallet av pasienter som når fram til levertransplantasjonen), reduserer tidlig morbiditet og mortalitet etter transplantasjonen, og forlenger langtidsoverlevelse [2, 10]. Det har så langt blitt publisert resultater fra tolv pilotstudier som undersøkte effekten av slike vasokonstriktorer. Totalt ble det observert positiv respons hos 63,6 % (112 pasienter). En viktig observasjon var det at type 1 HRS ikke kommer tilbake etter diskontinuering av behandlingen hos de fleste pasienter [2]. Selv om det meste av informasjonen kommer fra non-randomiserte studier, kan effekten av en slik behandling oppsummeres som følgende [6]:

- 
- (1) bedring av nyrefunksjonen er oppnådd hos 40-60 %
  - (2) bedring av nyrefunksjonen vedvarte hos 70-80 % av pasienter etter at behandlingen ble stoppet.
  - (3) hvis det oppsto residiv av HRS etter diskontinuering av behandlingen, var gjentatt behandling effektiv
  - (4) én-måneders overlevelse uten levertransplantasjon ble observert hos 40-50 %
  - (5) i de fleste tilfeller var det bedring av den HRS-assosierte hyponatremien

Nylig har man avsluttet to randomiserte kontrollerte forsøk som sammenlignet effekten av albumin i forhold til effekten av albumin pluss terlipressin hos type 1 HRS pasienter (Sanyal et al og Guevarra et al, upubliserte resultater), og bekreftet resultatene fra de forrige pilotstudier. Disse to studier indikerer klart at en kombinasjonsbehandling med vasokonstriktorer og i.v. albumin bør anbefales for behandlingen av pasienter med type 1 HRS. Imidlertid, mens det er mye klinisk erfaring med terlipressin, er erfaring med bruk av andre vasokonstrigerende legemidler (octreotide, midodrine eller noradrenalin) ved behandling av type 1 HRS er begrenset og dårlig dokumentert klinisk [2]. Ut fra disse betraktningene bør terlipressin være førstevalget ved behandlingen av type 1 HRS, og bør gis sammen med albumin.

#### **b) Transjugulær Intrahepatisk Portosystemisk Shunt (TIPS)**

Transjugulær Intrahepatisk Portosystemisk Shunt (TIPS) er et teoretisk attraktivt behandlingsalternativ for HRS pasienter, fordi den kan både senke portatrykket og redusere pooling av blodet i splankniske kargebetet, som er de viktigste patogenetiske faktorene i denne tilstanden [3]. TIPS er en ikke-kirurgisk metode for portal dekompresjon, og går ut på at det plasseres en side-til-side portocaval shunt som forbinder portale vener med hepatiske vener innenfor leverparenkymet [5]. På denne måten reduserer TIPS portatrykket og returnerer noe av det blodet som hopper opp i splankniske sirkulasjonen tilbake til systemiske sirkulasjonen. Dette reduserer aktiviteten i de endogene vasokonstrigerende systemene, og dermed bedrer perfusjonen av nyrene. Men det er viktig å være klar over at behandling med TIPS er også assosiert med mange komplikasjoner, fordi TIPS produserer økt venøs tilbakestrømning til hjertet, - noe som ytterligere kan forverre den HRS-assosierte

---

hjertesvikten. Dessuten har pasienter med HRS ofte kontraindikasjoner for en slik behandling, slike som svær leversvikt, hepatisk encephalopati eller alvorlig gulsott. Innsetting av TIPS i slike tilfeller kan forverre levertilstanden ytterligere og føre til intraktable hepatisk encephalopati.

Fire studier indikerer at TIPS bedrer nyrefunksjonen og GFR, samt reduserer aktiviteten av RAAS og SNS hos cirrhotiske pasienter med HRS. En slik bedring av nyrefunksjonen etter innsetting av TIPS skjer imidlertid sakte, og har vist å være vellykket hos 60-70 % av pasienter [10]. Hittil har tre pilotstudier evaluert effekten av TIPS ved type 1 HRS [6, 10]. Basert på disse studier har man konkludert med at TIPS er effektiv i normalisering av serum kreatinin hos en betydelig andel av pasienter med cirrhose og alvorlig uremi og er en alternativ behandling til vasopressorer ved type 1 HRS [2]. Per i dag regnes TIPS som et eksperimentell terapeutisk alternativ for følgende pasientgrupper med HRS:

- de som kan klassifiseres i Childs-Pugh klasse A eller B (Child-Pugh klassifikasjon er et skåringssystem for å vurdere prognosen ved kronisk leversvikt, og nødvendigheten av levertransplantasjon. Pasienter i klasse A og B har omkring ettårsoverlevelse på 80-100 % )
- de som oppfyller kriteriene for TIPS innsetting
- og de som ikke responderer på kombinasjonsbehandling med vasokonstriktorer og plasma volum ekspansjon [3].

#### ***5.3.1.4. Andre terapeutiske metoder:***

##### **a) Renal replacement therapy (hemodialyse eller kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon)**

Dialyse eller hemodiafiltrasjon har vært brukt som behandlingsmetoder for svært dårlige pasienter med HRS type 1 som er i påvente av levertransplantasjon. Det mangler dessverre nok data for å fastslå effekten av en slik behandling ved HRS med sikkerhet. Ifølge noen få ukontrollerte studier er bruk av både hemodialyse og peritoneal dialyse ineffektiv, hovedsakelig pga. høy forekomst av alvorlige bivirkninger, inkludert arteriell hypotensjon, gastrointestinal blødning, koagulopati og infeksjoner, som kan raskt føre til død i løpet av



---

behandlingen [2, 5, 27]. Imidlertid viser kliniske erfaringen at hemodialyse kan være aktuelt hos pasienter som er i påvente av levertransplantasjon, og hvor det er ingen effekt av behandling med verken vasokonstriktorer eller TIPS, eller som utvikler uttalt lungeødem, metabolsk acidose eller refraktær hyperkalemi [5], fordi hemodialyse fjerner ulike vannløselige toksiner (ammonium, kreatinin, laktat).

### **b) Ekstracorporeal Albumin Dialyse (MARS)**

Molecular adsorbent recirculating system (MARS) er det beste kjente system for extracorporeal leverdialyse som har eksistert i over 10 år. MARS er et system som består av to separate dialysekreter, og som bruker en resirkulerende albumin-holdig dialysate og en hemodialyse-filter [27]. Dette systemet kan fjerne protein (albumin-) bundne vasoaktive substanser, slike som NO, prostasykliner, TNF, og andre proinflammatoriske cytokiner som medierer splanknisk vasodilatasjon og renal vasokonstriksjon; samt bilirubin, gallesyrer, frie fettsyrer og proteinbundne medikamenter. Et lite antall av studier har rapportert at behandling med MARS hos pasienter med HRS har resultert i klinisk forbedring av nyrefunksjonen og overlevelse, men det trengs flere studier for å bekrefte slike resultater. Bruk av MARS i behandlingen av HRS er foreløpig begrenset til forsøksformål [6, 27].

### **5.3.2. Behandlingsstrategier for type 2 HRS.**

#### ***5.3.2.1. Generell behandling***

Pasienter med HRS type 2 har moderat og stabil nyresvikt og har ofte lengre overlevelsestid enn pasienter med type 1 HRS. I løpet av denne tiden bør de få profylakse for SBP, en profylaktisk behandling med non-selektive  $\beta$ -reseptor antagonister mot øsofageal variceblødning eller eventuelt en endoskopisk forebygging ved hjelp av strikkligatur eller skleroterapi. Denne pasientgruppen bør unngå alle fremprovoserende faktorer som kan føre til utvikling av type 1 HRS, spesielt hypovolemi. Det er av denne grunn at administrering av i.v albumin ved diagnostisk og terapeutisk paracentese er svært viktig for å opprettholde det intravaskulære volum og hemodynamisk stabilitet etter paracentesen.

#### ***5.3.2.2. Spesifikk behandling***

---

Type 2 HRS ses oftere i allmennpraksis enn type 1 HRS. Alle pasienter bør evalueres for levertransplantasjon, som potensielt kan permanent reversere HRS og andre komplikasjoner assosiert med kronisk leversvikt [3]. De fleste pasienter med type 2 HRS kan nå fram til en levertransplantasjon, og hos disse er det største kliniske problemet ikke akutt nyresvikt, men refraktær ascites samt hyponatremi [2, 3]. Derfor er det spesielt viktig å få kontroll over disse kliniske problemer ved denne typen av HRS.

***a) Transjugulær Intrahepatisk Portosystemisk Shunt (TIPS)***

TIPS blir ofte brukt som et alternativ til terapeutisk paracentese ved behandling av ascites som oftest er assosiert med type 2 HRS. En nylig meta-analyse viser at TIPS signifikant bedrer transplantasjonsfrie overlevelse hos cirrhotiske pasienter med refraktær ascites. TIPS regnes derfor som en effektiv behandlingsmetode for reversering av type 2 HRS, skjønt det trengs flere data om overlevelsestall og mulige komplikasjoner før man kan anbefale en utbredt anvendelse av denne prosedyren [3].

***b) Vasokonstriktorer og albumin***

Effekten av vasokonstriktorer og albumin i behandlingen av type 2 HRS har vært et tema i noen få studier, hvor av ingen er randomiserte kontrollerte studier (RCT). Tre pilotstudier skaffet data om effekten av terlipressin pluss albumin hos 39 pasienter med type 2 HRS. I 80 % av tilfeller klarte man å oppnå reversering av tilstanden. Derimot ble det observert høy forekomst av residiv etter seponeringen av behandlingen, og derfor ser det ut som om behandlingen med vasokonstriktorer og albumin ved type 2 HRS ikke er like så effektiv som ved type 1 HRS [2].

**5.3.3. Forebygging av HRS**

Siden HRS regnes som en konsekvens av mange komplekse endringer i den systemiske og lokale hemodynamikken, kunne derfor denne tilstanden blitt forebygget ved å behandle disse endringene. Det brukes oftest to viktige strategier for å forebygge utvikling av HRS hos pasienter med cirrhose [27]. Den første strategien går ut på å bruke albumin for å hindre en forverrelse i sirkulatorisk funksjon som skjer hyppig hos pasienter med cirrhose og spontan

---

bakteriell peritonitt (SBP) [15]. Den andre strategien for å forebygge HRS består enten i å hemme ulike cytokiner, spesielt tumor nekrose faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), eller i selektiv intestinal sanering for å undertrykke de skadelige effektene av bakteriell translokasjon på kardiiovaskulære funksjon [27]. Dette har blitt demonstrert i en klinisk studie med langtids norfloxacin-profylakse av SBP, hvor man også klarte å påvise en reduksjon i risiko for utvikling av type 1 HRS hos pasienter med langtkommen cirrhose og ascites [6, 27]. Det har ennå ikke blitt rapportert om noen preventive metoder for type 2 HRS. Pasienter som utvikler denne tilstandstypen har vanligvis ikke noen fremprovoserende faktorer. Siden de vanligste kliniske problemene som er assosiert med denne typen er refraktær ascites og alvorlig hyponatremi, kan en optimal håndtering av disse muligens redusere risikoen for å utvikle type 2 HRS [3].

## **6. Konklusjon. Diskusjon.**

Innledningsvis satte jeg meg selv et mål om å finne ut om hva HRS er. Før jeg fordypet meg i dette temaet, visste jeg ikke noe annet om dette kompliserte syndromet enn at denne tilstanden ses oftest ved cirrhose. Etter å ha lest en rekke artikler, kan min kunnskap om HRS kort oppsummeres slik: HRS er en livstruende komplikasjon av langtkommen cirrhose, og er kjennetegnet av funksjonell nyresvikt og uttalte forstyrrelser i den systemiske sirkulatoriske funksjonen. Nyresvikt er forårsaket av intens renal vasokonstriksjon som utvikles i siste stadier av cirrhose. Patogenesen av HRS er relatert til en forverring av effektivt arterielt blodvolum som forårsakes av en vasodilatasjon i den splankniske sirkulasjonen og en reduksjon i cardiac output. Dette syndromet er trolig en sluttkonsekvens av både en ekstrem vasokonstriksjon i ekstrasplankniske områder som oppstår som en kompensatorisk respons på vasodilatasjonen i splankniske kargebetet og av en reduksjon i cardiac output som er relatert til sentral hypovolemi. Diagnosen av HRS er basert på eksklusjonen av andre årsaker til akutt nyresvikt. Prognosen hos pasienter med en fullt-utviklet HRS er dårlig, særlig når nyresvikten er raskt progredierende (type 1 HRS), og strekker seg fra dager til uker. Bedre forståelse av patofysiologien bak HRS er grunnlaget for de nyere terapeutiske intervensjoner som er kommet de siste årene. Utenom levertransplantasjonen, som er den eneste kurative behandlingen for denne sykdommen, men som også er assosiert med økt postoperativ

---

mortalitet og morbiditet (og er dermed sjelden anvendelig), kan en sekvensiell behandling med vasokonstriktorer (vasopressin analoger,  $\alpha$ -adrenerge agonister) pluss plasma volum ekspandere (albumin) regnes som det mest lovende alternativet hittil. Det finnes per i dag data som støtter den positive effekten av en slik behandling, som bedrer nyreperfusjonen og GFR og kan reversere HRS hos omtrent halvparten av pasienter. Den beste behandlingen for pasienter med type 1 HRS er terlipressin pluss albumin. Alternativ behandling med andre vasokonstriktorer (midodrine, noradrenalin) finnes, men det mangler data om deres effekt. TIPS kan være effektiv, men er lite anvendelig, fordi pasienter med denne HRS typen har svært dårlig leverfunksjon, og bruk av TIPS er da kontraindisert. Det anbefales at hemodialyse kun brukes hos svært dårlige pasienter som ikke responderer på medikamentell behandling, og som venter på levertransplantasjon. Ekstracorporeal albumindialyse (MARS) er en attraktiv terapeutisk mulighet, men det trengs ytterligere studier innen dette emnet. Behandling av type 2 HRS-pasienter med vasokonstrigerende medikamenter i kombinasjon med albumin kan være effektiv, men har sparsom dokumentasjon. TIPS bedrer nyrefunksjonen og ascites hos disse pasienter, men det er begrenset data om dets effekt på overlevelsen.

Pasienter med HRS er predisponert for alvorlige infeksjoner (særlig SBP), sepsis og GI-blødninger, og disse komplikasjoner er de vanligste dødsårsaker ved denne tilstanden. Profylaktisk administrering av antibiotika og plasmavolum ekspansjon med albumin kan derfor være nyttig.

I de fleste av mine utvalgte litterære publikasjoner understreker forfatterne at det fremdeles er en rekke patofysiologiske og terapeutiske spørsmål som er under debatt. De fleste er også enige om at det kreves ytterligere studier for en dypere evaluering av den kunnskapen som vi har om denne tilstanden per i dag. En rekke mekanismer er blitt foreslått som forklaring bak patogenesen og kliniske funn ved HRS. Det gjenstår en del uklarheter og spørsmål som også jeg ble sittende igjen med: Hva er den egentlige patofysiologiske forskjellen mellom HRS-typene; hvilken rolle har intrarenale vasokonstrigerende og vasodilaterende substanser i patogenesen av HRS; hva er endotelins rolle i patogenesen av HRS og hvordan er egentlig effekten av andre behandlingsalternativer, inkludert TIPS, dialyse og MARS. Basert på en

---

rekke studier antar man at svikt i binyrenes funksjon kan være en tilleggs medvirkende mekanisme bak den sirkulatoriske dysfunksjonen assosiert med HRS hos pasienter med alvorlige bakterielle infeksjoner og sepsis. Dette aspektet er heller ikke blitt utforsket ennå. Jeg lurar også litt på effekten av andre nyre medikamenter som utnytter ulike farmakologiske prinsipper (disse inkluderer bla. endotelin antagonist, adenosin reseptor antagonist og N-acetylcysteine [20] ) ved HRS. Alt tyder på at det kreves ytterligere studier for å bevise kliniske brukbarheten av disse legemidler. Framtidsbehandling av HRS vil sannsynligvis ta sikte på flere aspekter i den patofysiologiske prosessen av denne tilstanden.

### **Kvalitetsvurdering av litteratur**

Som kritikk av mine utvalgte kilder kan det nevnes at søket mitt i PubMed-databasen ikke var godt nok avgrenset, med mange treff som følge av dette. Dette medførte i sin tur en subjektiv seleksjon av de aktuelle referanseartiklene, noe som sannsynligvis også gjorde at jeg gikk glipp av noen viktige og relevante tekster. Det var også vanskelig å vurdere kvaliteten på litteraturen, da de fleste oversiktsartikler om emnet ikke inneholdt noen beskrivelse av hvordan forfatteren har funnet frem til litteraturen artikkelen er basert på.

## 7. Referansliste:

- [1] Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164–76.
- [2] Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 81-95.
- [3] Munoz SJ. The hepatorenal syndrome. *Med Clin N Am* 2008; 92: 818-819
- [4] Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of the type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; 46: 935-46.
- [5] Ng CK, Chan MH, Tai MH, Lam CW. Hepatorenal syndrome. *Clin Biochem Rev.* 2007 Feb;28(1):11-7
- [6] Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 48: 93-103.
- [7] Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56: 1310-1318.
- [8] Cárdenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1–8.
- [9] Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in age of MELD. *Hepatology* 2003; 37: 233-243
- [10] Cárdenas A, Ginès P. Hepatorenal syndrome. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 371-385.
- [11] Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646–54.
- [12] Moore K. Renal failure in acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:967–75.
- [13] Barada K. Hepatorenal syndrome: pathogenesis and novel pharmacological targets. *Current Opinion in Pharmacology* 2004; 4: 189-197.
- [14] Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Pathogenetic background for treatment of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int* 2008; 2: 416-42.
- [15] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;5:403–9.
- [16] Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–47.
- [17] Ruiz-del-Arbol W, Urman J, Fernandez J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38:1210–8.
- [18] Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362(9398):1819–1827
- [19] Arroyo V, Fernandez J, Gines P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28(1):81–95
- [20] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229–36.
- [21] Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122(6): 1658-1676.
- [22] Rimola A, Navasa M, Grande L, et al. Liver transplantation for patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodes J, et al, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Oxford (UK): Blackwell Publishing; 2005. P 271-85.
- [23] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41: 1282–9.
- [24] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8: 1151–7
- [25] Bacaro M.E, Pépin M.N et al. Combined liver–kidney transplantation in patients with cirrhosis and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2010)
- [26] Moreau R. The growing evidence that renal function should be improved in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome before liver transplantation. *J Hepatol* 2004; 40: 159-61.

- 
- [27] Pépin MN, Ginès P. Management of hepatorenal syndrome. *Therapy in Nephrology & Hypertension* (Third Edition) (2007).
- [28] Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-1953
- [29] Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome : results of a prospective non-randomized study. *Hepatology* 2002;36: 941-948